

学校编码: 10384
学号: 19820070153913

分类号 _____ 密级 _____
UDC _____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

核磁共振代谢组学方法及其在代谢综合症方面的应用研究

Studies on NMR-based Metabolomics and Its Applications on
Metabolic Syndrome

许晶晶

指导教师姓名: 蔡淑惠 教授

专 业 名 称: 无线电物理

论文提交日期: 2011 年 02 月

论文答辩时间: 2011 年 03 月

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2011 年 03 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果均在文中以明确方式标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ☒ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学博士论文摘要库

专用缩写词英汉对照表

ANOVA-PCA	Analysis of variance-principal components analysis	方差-主成分分析
ATP	Adenosine triphosphate	三磷酸腺苷
BCAA	Branched chain amino acid	支链氨基酸
BMI	Body mass index	体重指数
CPMG	Carr Purcell Meiboom Gill	自旋回波
DM	Diabetes mellitus	糖尿病
DMA	Dimethylamine	二甲胺
DMG	Dimethylglycine	二甲基甘氨酸
DSS	2,2-dimethyl-2-silapentane-5-sulfonic acid	2,2-二甲基-2-硅戊烷-5-磺酸钠
FFA	Free fatty acid	游离脂肪酸
GC	Gas chromatography	气相色谱
GC-MS	Gas chromatography coupled with mass spectrometry	气相色谱与质谱联用
GPC	Glycerophosphocholine	甘油磷酸胆碱
HCC	Human hepatocellular carcinoma	人体肝细胞癌
HPLC	High performance liquid chromatography	高效液相色谱
HRMAS	High resolution magic angle spinning	高分辨魔角旋转
IDDM	Insulin-dependent diabetes mellitus	胰岛素依赖型糖尿病
IR	Insulin resistance	胰岛素抵抗
LC-MS	Liquid chromatography coupled with mass spectrometry	液相色谱与质谱联用
LDA	Linear discriminant analysis	线性判别式分析
MRS	Magnetic resonance spectroscopy	磁共振定域波谱
MS	Mass spectrometry	质谱
NAG	N-Acetyl glycoprotein	N-乙酰糖蛋白
NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus	非胰岛素依赖型糖尿病

NIR	Near-infrared	近红外
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁共振
NOESYPR	Nuclear Overhauser effect spectroscopy with presaturation	结合预饱和脉冲的核 Overhauser 效应谱
PC	Phosphocholine	磷酸胆碱
PCA	Principal component analysis	主成分分析
PE	Phosphorylethanolamine	磷酸乙醇胺
PLSDA	Partial least squares discriminant analysis	偏最小二乘判别式分析
PPAR- α	Peroxisome proliferator-activated receptor- α	过氧化物酶体增植物激活受体- α
RSG	Rosiglitazone	罗格列酮
SHY	Statistical heterospectroscopy	统计异谱
STOCSY	Statistical total correlation spectroscopy	统计全相关谱
STZ	Streptozotocin	链脲霉素
T1DM	Type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TCA	Tricarboxylic acid	三羧酸
TICL	Tool for automatic interpretation of compound list	自动解释化合物列表工具
TMA	Trimethylamine	三甲胺
TMAO	Trimethylamine <i>N</i> -oxide	氮氧三甲胺
TSP	Sodium tetramethylsilylpropanoate	三甲基硅基丙酸钠
UPLC-MS	Ultra performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry	超高效液相色谱与质谱联用
VLDL	Very low density lipoprotein	极低密度脂蛋白

目 录

专用缩写词英汉对照表.....	i
中文摘要.....	xi
英文摘要.....	xiii
第一章 绪论.....	1
1.1 系统生物学.....	1
1.2 代谢组学.....	2
1.2.1 代谢组学的定义.....	3
1.2.2 基于核磁共振的代谢组学.....	4
1.3 基于核磁共振的代谢组学应用于糖尿病研究.....	5
1.3.1 血液.....	6
1.3.2 尿液.....	7
1.3.3 其它样品.....	8
1.4 论文结构.....	9
第二章 核磁共振代谢组学研究方法.....	21
2.1 生物样本预处理.....	21
2.2 NMR 数据预处理.....	23
2.3 模式识别分析.....	27
2.4 特征代谢物识别和生物分析.....	31
第三章 核磁共振代谢组学研究 2 型糖尿病模型小鼠.....	37
3.1 引言.....	37
3.2 db/db 小鼠的代谢分析.....	38
3.2.1 动物实验与样品收集.....	39
3.2.2 NMR 实验.....	40
3.2.3 数据预处理与主成分分析.....	40
3.3 结果与讨论.....	41
3.3.1 尿液分析.....	41

3.3.2	血清分析.....	43
3.3.3	肝组织分析.....	46
3.3.4	肾组织分析.....	50
3.4	本章小结.....	53
第四章	核磁共振代谢组学研究素食人群尿液.....	59
4.1	引言.....	59
4.1.1	素食与糖尿病.....	59
4.1.2	代谢组学应用于营养学研究的现状.....	60
4.2	素食者尿液的代谢分析.....	62
4.2.1	样品收集.....	62
4.2.2	NMR 实验.....	63
4.2.3	数据预处理与主成分分析.....	63
4.3	结果与讨论.....	64
4.3.1	尿液 ^1H NMR 谱.....	66
4.3.2	饮食差异分析.....	68
4.3.3	性别差异分析.....	72
4.3.4	半定量分析.....	75
4.4	本章小结.....	78
第五章	肥胖大鼠尿液和血清的核磁共振代谢组学研究.....	85
5.1	引言.....	85
5.1.1	肥胖与糖尿病.....	85
5.1.2	代谢组学应用于肥胖症的研究.....	86
5.2	肥胖大鼠尿液和血清的代谢物分析.....	86
5.2.1	样品收集.....	87
5.2.2	NMR 实验.....	87
5.2.3	数据预处理与主成分分析.....	88
5.3	结果与讨论.....	89
5.3.1	^1H NMR 谱.....	89
5.3.2	尿液分析.....	91

5.3.3 血清分析.....	93
5.3.4 尿液数据集的 ANOVA-PCA 分析.....	94
5.3.5 基于特征代谢物的代谢子网络模型分析.....	96
5.4 本章小结.....	99
第六章 尿液和血清的核磁共振谱图相关分析.....	105
6.1 引言.....	105
6.2 实验.....	106
6.2.1 糖尿病数据集.....	106
6.2.2 甲亢数据集.....	106
6.2.3 NMR 实验.....	106
6.2.4 统计血尿相关谱.....	107
6.2.5 模式识别分析.....	108
6.3 结果与讨论.....	108
6.3.1 糖尿病数据集的统计血尿相关谱.....	109
6.3.2 甲亢数据集的统计血尿相关谱.....	113
6.4 本章小结.....	116
第七章 总结和展望.....	121
7.1 本文总结.....	121
7.2 展望.....	122
论文发表情况.....	125
致谢.....	129

厦门大学博硕士论文摘要库

CONTENTS

Acronyms.....	i
Abstract in Chinese.....	xi
Abstract in English.....	xiii
Chapter 1 Preface.....	1
1.1 Systems biology.....	1
1.2 Metabolomics.....	2
1.2.1 Definition of metabolomics.....	3
1.2.2 NMR-based metabolomics.....	4
1.3 Applications of NMR-based metabolomics on diabetes.....	5
1.3.1 Serum.....	6
1.3.2 Urine	7
1.3.3 Other biological samples.....	8
1.4 Structure of this dissertation.....	9
Chapter 2 Methods for NMR-based metabolomics.....	21
2.1 Sample collection and preparation.....	21
2.2 NMR data preprocessing.....	23
2.3 Pattern recognition analysis.....	37
2.4 Identification of characteristic metabolites and biological analysis.....	31
Chapter 3 NMR-based metabolomics studies on type 2 diabetes mellitus model mice	37
3.1 Introduction.....	37
3.2 Metabolic analysis of db/db mice.....	38
3.2.1 Animal experiments and sample collection.....	39
3.2.2 NMR experiments.....	40
3.2.3 Data preprocessing and principal component analysis.....	40

3.3 Results and discussions.....	41
3.3.1 Analysis of urine.....	41
3.3.2 Analysis of serum.....	43
3.3.3 Analysis of hepatic tissues.....	46
3.3.4 Analysis of renal tissues.....	50
3.4 Conclusion.....	53
Chapter 4 NMR-based metabolomics studies on lactovegetarian	
 urine.....	59
4.1 Introduction.....	59
4.1.1 Vegetarian and diabetes.....	59
4.1.2 Applications of metabolomics on nutrition.....	60
4.2 Metabolic analysis of lactovegetarian urine.....	62
4.2.1 Sample collection.....	62
4.2.2 NMR experiment.....	63
4.2.3 Data preprocessing and principal component analysis.....	63
4.3 Results and discussions.....	64
4.3.1 ¹ H NMR spectroscopy.....	66
4.3.2 Analysis of dietary differences.....	68
4.3.3 Analysis of gender differences.....	72
4.3.4 Semiquantification analysis.....	75
4.4 Conclusion.....	78
Chapter 5 NMR-based metabolomics studies on urine and serum	
 from high fat-fed rats.....	85
5.1 Introduction.....	85
5.1.1 Obesity and diabetes.....	85
5.1.2 Applications of metabolomics on obesity.....	86
5.2 Metabolic analysis of high fat-fed rats.....	86
5.2.1 Sample collection.....	87

5.2.2	NMR experiment.....	87
5.2.3	Data preprocessing and pattern recognition.....	88
5.3	Results and discussions.....	89
5.3.1	¹ H NMR spectroscopy.....	89
5.3.2	Analysis of urine.....	91
5.3.3	Analysis of serum.....	93
5.3.4	ANOVA-PCA analysis of urine dataset.....	94
5.3.5	Network-based interpretation of disturbed compounds.....	96
5.4	Conclusion.....	99
 Chapter 6 Statistical correlation spectroscopy of urine and		
	serum.....	105
6.1	Introduction.....	105
6.2	Experiments.....	106
6.2.1	Diabetes dataset.....	106
6.2.2	Hyperthyroidism dataset.....	106
6.2.3	NMR experiment.....	106
6.2.4	Statistical urine-serum correlation spectroscopy.....	107
6.2.5	Pattern recognition analysis.....	108
6.3	Results and discussions.....	108
6.3.1	Urine-serum correlation spectroscopy of diabetes dataset.....	109
6.3.2	Urine-serum correlation spectroscopy of hyperthyroidism dataset.....	113
6.4	Conclusion.....	116
 Chapter 7 Summary and prospect.....		
7.1	Summary.....	121
7.2	Prospect.....	122
Publications.....		125
Acknowledgements.....		129

厦门大学博硕士论文摘要库

作者姓名：许晶晶

论文题目：核磁共振代谢组学方法及其在代谢综合症方面的应用研究

作者简介：许晶晶，女，1983年2月出生，2005年9月师从于厦门大学蔡淑惠教授，于 年 月获博士学位。

中 文 摘 要

代谢组学方法是上世纪 90 年代中期发展起来的一门新学科，它借助高通量、高灵敏度与高精确度的现代分析技术，分析细胞、组织和生物体液中内源性代谢物的整体组成，并通过代谢物复杂的、动态的变化，辨识和解析被研究对象的生理病理状态。与其它化学分析技术相比，NMR 技术具有预处理过程简单、测试手段丰富、无损伤性、无偏向性等优点，因此被广泛地应用于代谢组学研究。

本文将 NMR 代谢组学方法应用于 2 型糖尿病动物模型的研究，还综合考察了饮食因素对糖尿病发生发展过程的影响，分析了长期素食者以及高脂饲料喂养的肥胖大鼠模型的体液样品。本论文主要内容归纳如下：

一、简要介绍了系统生物学和代谢组学的基本概念，引出了基于 NMR 的代谢组学方法及其应用领域。概述了 NMR 代谢组学方法在糖尿病研究方面的一些进展。详细介绍了 NMR 代谢组学的研究方法，包括各种生物样本的预处理和实验参数、NMR 数据预处理的基本要点、各种常见的模式识别方法以及对特征代谢物的识别和生物分析。

二、应用高分辨液体 ^1H NMR 谱学与多元统计分析方法，研究了 2 型糖尿病小鼠模型的尿液和血清。结果表明，与正常小鼠相比，糖尿病小鼠的尿液中柠檬酸、丙氨酸、乙酸、氮氧三甲胺、马尿酸、牛磺酸、肌氨酸酐、琥珀酸、丙酮酸和甘氨酸等代谢物含量明显升高；糖尿病小鼠的血清中乳酸、三羟基丁酸、谷氨酸、谷氨酰胺和胆碱含量明显升高，而亮氨酸、缬氨酸含量降低。除了尿液和血清，我们还将 2 型糖尿病动物模型的离体组织作为研究对象，采用高分辨魔角旋转谱学技术与多元统计分析相结合的方法，探讨 2 型糖尿病发病早期肝肾组织的

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库